

## ⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-7281

⑫ Int.Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 513/14  
A 61 K 31/54

識別記号  
ACJ  
ACL  
AED

庁内整理番号  
8214-4C  
6664-4C  
6664-4C  
6664-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月13日

⑭ 発明の名称 新規なスルファンアミド

⑮ 特願 昭60-126398

⑯ 出願 昭60(1985)6月12日

優先権主張 ⑰ 1984年6月13日 ⑯ スウェーデン(S E) ⑯ 8403179-8

⑰ 発明者 アーネ・エロフ・ブレ  
ンドストリヨーム スウェーデン国エス-415 06 イヨーテボルイ。アンデ

⑰ 発明者 ベル・レンナート・リ  
ンドペルイ スウェーデン国エス-436 00 アスキム。クナツペハル

⑰ 発明者 ピヨルン・ヴァルマー  
ク スウェーデン国エス-435 00 ミヨルンリツケ。ローダ  
ボルタル97

⑯ 出願人 アクチエボラゲット・  
ヘツスレ スウェーデン国エス-431 83 ミヨルンダール(番地な  
し)

⑰ 代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名

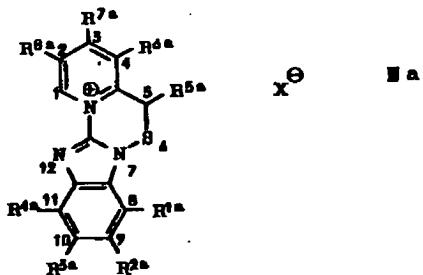
最終頁に続く

## 明細書

1 発明の名称 新規なスルファンアミド

2 特許請求の範囲

1) 次の式Ⅲa



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>は同一または異なり、水素、弗素もしくは塩素によつて任意的に完全にまたは支配的に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ヘロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-COR、-COOR、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは置換するR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およ

びR<sup>4a</sup>の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて单環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、かつXおよび0から選ばれる異種原子を0~3個含有することができ、またこれらの環は1~3個の炭素原子を有するアルキル基、ヘロゲン好ましくはFまたはCl、スピロ化合物を形成する4~5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれる1~4個の置換基によつて任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒にになつて1もしくは2個のオキシ基(-O-)を形成しており、そしてもしもR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて2個の環を形成している

ときは、それらは互いに結合してよく、  
 $R^{5a}$  は水素またはアルキル基であり、 $R^{6a}$  は水  
 素またはアルキル基であり、または  $R^{5a}$  と  $R^{6a}$   
 とが互いに結合してアルキレン鎖を形成して  
 おり、 $R^{7a}$  は水素、アルキルアルコキシ、アル  
 ケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であ  
 り、 $R^{8a}$  は水素またはアルキル基であり、また  
 は  $R^{6a}$  と  $R^{7a}$  とが、または  $R^{7a}$  と  $R^{8a}$  とがビリジ  
 ニウム環中の隣接する炭素原子と一緒にになつ  
 て環を形成しており、その環において、 $R^{6a}$   
 および  $R^{7a}$  または  $R^{7a}$  および  $R^{8a}$  によって構成  
 された部分は  $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、  
 $-CH_2(CH_2)_p-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、 $-NH-CH=CH-$ 、  
 $-N-CH=CH-$  または  $-S-(CH_2)_p-$  であり、そし  
 $\text{CH}_3$   
 て  $p$  は 2、3 または 4 であり、0、8 および  
 N 原子は常に化合物Ⅲa の位置 3 に結合して  
 おり、R はアルキル、シクロアルキル、アリ

- 3 -

～5 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、  
 好ましくは 10 個以下の炭素原子を有するア  
 リール基、またはアリール基中に 10 個以下  
 の炭素原子を有し、アルキル基中に 1 ～ 7 個  
 の炭素原子を有するアリールアルキル基であ  
 る。) であり、 $R^{5a}$  が水素または 1 ～ 7 個の  
 炭素原子を有する低級アルキル基であり、 $R^{6a}$   
 が水素または 1 ～ 7 個の炭素原子を有する低  
 級アルキル基であり、または  $R^{5a}$  と  $R^{6a}$  とが  
 共に結合して 3 個の炭素原子を有するアルケ  
 ニレン鎖を形成しており、 $R^{7a}$  が水素、1 ～  
 7 個の炭素原子を有する低級アルキル基、1  
 ～7 個の炭素原子を有するアルコキシ基、各  
 各が 2 ～ 5 個の炭素原子を有するアルケニル  
 オキシ基またはアルキニルオキシ基であり、  
 $R^{8a}$  が水素または 1 ～ 7 個の炭素原子を有す  
 る低級アルキル基である特許請求の範囲第 1

- 5 -

ールまたはアリールアルキル基であり、 $X^-$  は  
 薬業的に許容しうるアニオンである。) で  
 表わされる新規な化合物。

- 2) 薬業的に許容しうるアニオンが  $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、  
 $I^-$ 、 $BF_4^-$ 、 $PF_6^-$  または  $AuCl_4^-$  である特許  
 請求の範囲第 1 項記載の化合物。
- 3)  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  が同一または異な  
 り、各々が水素、1 ～ 7 個の炭素原子を有す  
 る低級アルキル基、1 ～ 7 個の炭素原子を有  
 する低級アルコキシ基、クロロ、ブロモ、フ  
 ルオロもしくはヨード、10 個以下の炭素原  
 子を有するアリール基、10 個以下の炭素原  
 子を有するアリーロキシ基、アリール基中に  
 10 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基  
 中に 1 ～ 5 個の炭素原子を有するアラルコキ  
 シ基、 $-COR$  および / または  $-COOR$  (R は 1 ～  
 7 個の炭素原子を有する低級アルキル基、3

- 4 -

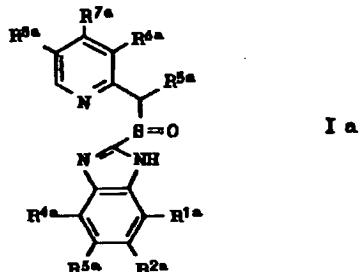
項または第 2 項記載の化合物。

- 4)  $R^{1a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{6a}$  が各々水素であ  
 り、 $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  がメチル基であり、 $R^{7a}$  が  
 メトキシ基であり、 $R^{8a}$  が水素またはメチル  
 基であり、 $X^-$  が  $BF_4^-$  である特許請求の範囲  
 第 1 項、第 2 項または第 3 項記載の化合物。
- 5)  $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{4a}$  および  $R^{6a}$  が各々水素であ  
 り、 $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  がメチル基であり、 $R^{7a}$   
 がメトキシ基であり、 $R^{8a}$  が水素またはメト  
 キシ基であり、 $X^-$  が  $PF_6^-$  または  $AuCl_4^-$  であ  
 る特許請求の範囲第 1 項、第 2 項または第 3  
 項記載の化合物。
- 6) 2,4-ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-  
 ピリド-[1',2':4,5][1,2,4]-チア  
 ジアジノ[2,3-a]ベンズイミダゾール-  
 13-イクシテトラフルオロボレートと 2,4  
 -ジメチル-3,10-ジメトキシ-5H-ピリド

- 5 -

[1',2':4,5][1,2,4]-チアジアゾノ  
[2,3- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-1,3-イ  
ウムテトラフルオロボレートとの異性体混合  
物。

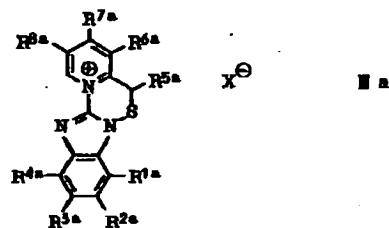
## 7) 一般式 I-a



の化合物をa)液触媒下またはb)非-液触媒下で変換反応させることにより式Ⅲ-aの塩を生成せしめることを特徴とする式Ⅲ-a

- 7 -

またNおよびOから選ばれる異種原子を0~3個含有することができ、またこれらの環は1~3個の炭素原子を有するアルキル基、ヘロゲン好ましくはアまたはC6、スピロ化合物を形成する4~5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれる1~4個の置換基によつて任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒になつて1もしくは2個のオキシ基( $\text{O}-\text{C}(\text{R})-\text{O}$ )を形成しており、そしてもしもR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>が互いにベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒になつて2個の環を形成しているときは、それらは互いに結合していてよく、R<sup>5a</sup>は水素またはアルキル基であり、R<sup>6a</sup>は水素またはアルキル基であり、またはR<sup>5a</sup>とR<sup>6a</sup>とが互いに結合してアルキレン鎖を形成しており、R<sup>7a</sup>は水素、アルキル



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>は同一または異なり水素、非素もしくは塩素によつて任意的に完全にまたは支配的に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ヘロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-COR、-COOR、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接するR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒になつて单環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、

- 8 -

アルコキシ、アルケニュルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、R<sup>5a</sup>は水素またはアルキル基であり、またはR<sup>6a</sup>とR<sup>7a</sup>とがまたはR<sup>7a</sup>とR<sup>8a</sup>とがピリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒になつて環を形成しており、その環において、R<sup>6a</sup>およびR<sup>7a</sup>またはR<sup>7a</sup>およびR<sup>8a</sup>によつて構成された部分は  
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p-$ 、  
 $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}-$ または  
 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p-$ であり、そしてpは2、3または4であり、O、SおよびN原子は常に化合物Ⅲ-aの位置3に結合しておき、Rはアルキル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキル基であり、X-は無機的または有機的である。)  
 の化合物の製造方法。

## 8) 酸を触媒として反応せしめる特許請求の範

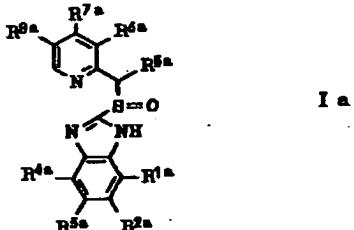
- 9 -

- 10 -

## 図第7項記載の方法。

9) HPP<sub>4</sub>、HBF<sub>4</sub>またはHAuCl<sub>4</sub>を熱媒として反応せしめる特許請求の範囲第7項および第8項記載の方法。

## 10) 次の一級式 I a



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>7a</sup>およびR<sup>5a</sup>は特許請求の範囲第1項に記載されたとおりであり、R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>は3個の炭素原子を有するアルケニレン鎖の形成により結合している。)

で表わされる化合物。

## 11) 活性成分として特許請求の範囲第1項～第

6項のいずれかに記載された化合物を含有する医薬品組成物。

12) 哺乳動物およびヒトにおいて胃酸分泌の抑制に用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

13) 哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞保護剤として用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

14) 哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の炎症性疾患の治療に用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

15) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を哺乳動物およびヒトに投与することにより胃酸分泌を抑制する方法。

16) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を投与することにより哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の炎症性疾患

-12-

を治療する方法。

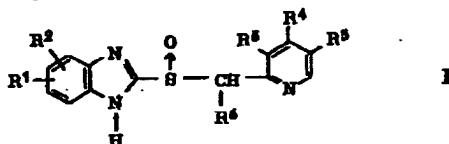
17) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を投与することにより哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の細胞保護作用を生ぜしめる方法。

18) 特許請求の範囲第1項～第17項に記載された、また記載されたと実質的に同様な化合物、医薬品製剤、それらの製造方法およびこれらの医療のための使用。

## 3 発明の詳細を説明

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、特に胃酸分泌の抑制および胃腸細胞を保護する作用をもたらすことにおいて重要な治療特性を有する新規なスルファンアミド塩、ならびにこれらの新規な化合物の製造方法、該新規化合物を含有する医薬品組成物、およびこれらを用いて胃酸分泌を抑制し、また胃腸細胞を保護する作

用をもたらす方法に関するものである。  
例えばヨーロッパ特許出願 EP-A1-0 006  
129号に記載されているように、一般式 I



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なり、いずれの位置にあつてもよい水素、アルキル、ヘロゲン、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アルコキシまたはアルカノイルであり、R<sup>4</sup>は水素、メチルまたはエチルであり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なり、各々水素、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシまたはエトキシエトキシであるが、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>6</sup>の全てが水素であることはなく、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>6</sup>の2個が水素であるときには3個目のR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>6</sup>はメチルではない。)

を有するベンズイミダゾール環のスルホキシド

-13-

およびこれらの薬理的に許容しうる塩は公知である。これらの一式 I を有する化合物は、胃腸疾患の治療に使用することができる。

これらの化合物は、胃酸分泌を抑制し、更に胃細胞の保護作用をも有することが知られている。これらはその抗分泌作用を有することから、消化性潰瘍の治療に使用することができる。

一式 I を有する置換されたベンズイミダゾールの抗分泌活性は、胃の  $H^+$ 、 $K^+$ -ATP アーゼ即ち胃の中へ陽子を放出する働きをする酵素の抑制を介して発現されることが見出されている。この酵素は胃粘膜の壁細胞中に局在している。

しかしながら、一式 I を有する化合物との生体内抑制作用は、これらの化合物そのものによつてではなく、1以上の減成生成物によつてもたらされている。

本発明により、驚くべきことに、一式 I を

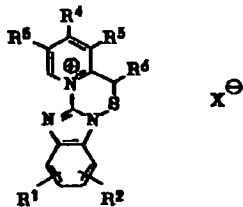
-15-

(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  は同種または異種であつて、水素、弐素もしくは塩素によつて任意的に完全にまたは優勢に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ハロゲン、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、-COR、-COOR、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接する  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて單環式の 5-、6- もしくは 7-員環または二環式の 9-、10- もしくは 11- 員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、また 0 および 0 から選ばれる異種原子を 0 ~ 3 個含有することができ、またこれらの環は 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン好ましくは F または Cl、スピロ化合物を形成する 4 ~ 5 個の炭素原子を含有するアルケレン基から選ばれ

-17-

有するスルホキシドの上記の減成反応は、一般

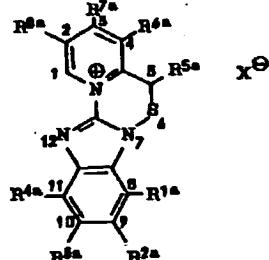
式 II



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は上記と同様であり、 $X^-$  は薬理的に許容しうるアニオンである。)

を有する新規なスルファンアミドへの複雑な変換反応であることが見出された。

本発明の化合物は一般式 III a



-16-

る 1 ~ 4 個の置換基によつて任意的に置換されていてよく、または 2 もしくは 4 個のこれらの置換基が一緒にになつて 1 もしくは 2 個のオキシ基 (-O-) を形成しており、そしてもしも  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて 2 個の環を形成しているときは、それらは互いに結合していてよく、 $R^{5a}$  は水素またはアルキル基であり、 $R^{6a}$  は水素またはアルキル基であり、または  $R^{5a}$  と  $R^{6a}$  とが互いに結合してアルケレン鎖を形成しており、 $R^{7a}$  は水素、アルキルアルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、 $R^{8a}$  は水素またはアルキル基であり、または  $R^{6a}$  と  $R^{7a}$  とがまたは  $R^{7a}$  と  $R^{8a}$  とがビリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて環を形成しており、その環において、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  または  $R^{7a}$  および  $R^{8a}$  によって

-18-

構成された部分は  $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、  
 $-CH_2(CH_2)_p-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、 $-NH-CH=CH-$ 、  
 $-N-CH=CH-$  または  $-S-(CH_2)_p-$  であり、そして  $\frac{p}{CH_3}$   
 は 2、3 または 4 であり、O、H および N 原子  
 は常に化合物 II-a の位置 3 に結合しており、R  
 はアルキル、シクロアルキル、アリールまたは  
 アリールアルキル基であり、X<sup>-</sup>は製薬的に許容  
 し得るアニオンである。)

を有する化合物である。

R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup>、  
 R<sup>8a</sup> および R がアルキル基を表わす場合、好ま  
 しくは 1 ~ 7 個の炭素原子、特に好ましくは 1  
 ~ 4 個の炭素原子を有する低級アルキル基、例  
 えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロ  
 ピル、n-ブチルまたはイソブチルである。

R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup> および R<sup>7a</sup> がアルコ  
 キシ基を表わす場合、好ましくは 1 ~ 7 個の炭

- 19 -

基を表わす場合、好ましくは、各々アリール基  
 中に 10 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ  
 基またはアルキル基中に 1 ~ 7 個の炭素原子を  
 有し、特に好ましくは、各々アリール基中に 6  
 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基または  
 アルキル基中に 1 ~ 3 個の炭素原子を有する基  
 であり、例えばフェニルメトキシおよびフェニ  
 ルメチルである。

R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> が 5 個の炭素原子を有するア  
 ルケニレン環を表わし、キノリン環を形成して  
 いることが特に好ましい。

R<sup>7a</sup> がアルケニルオキシまたはアルキルオ  
 キシ基を表わす場合、好ましくは 2 ~ 5 個の炭  
 素原子、特に好ましくは 3 個の炭素原子を有す  
 る。

R がシクロアルキル基を表わす場合、好ま  
 しくは 3 ~ 10 個の炭素原子、特に好ましくは 3

炭素原子、特に好ましくは 1 ~ 5 個の炭素原子を  
 有する、低級アルコキシ基、例えばメトキシ、エ  
 トキシ、n-ブロボキシまたはイソブロボキシ  
 である。

R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>4a</sup> がハロゲンを表  
 わす場合、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨ  
 ードである。

R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup> および R がアリール  
 基を表わす場合、好ましくは 10 個以下の炭素  
 原子、特に好ましくは 6 個以下の炭素原子を有  
 するフェニル等である。

R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>4a</sup> がアリーロキシ  
 基を表わす場合、好ましくは 10 個以下の炭素  
 原子、特に好ましくは 6 個以下の炭素原子を有  
 するフェノキシ等である。

R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>4a</sup> がアリールアル  
 コキシ基を表わし、かつ R がアリールアルキル

- 20 -

基の炭素原子を有する。

一般式 II-a を有する化合物の中でも好ましい  
 ものは R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>4a</sup> の少なくとも 2 個が水素であり、残る 1 または 2 個がメテ  
 ル基であり、R<sup>5a</sup> が水素であり、R<sup>6a</sup> および R<sup>8a</sup>  
 の少なくとも 1 個がメチル基であり、R<sup>7a</sup> が水  
 素またはメトキシ基であるものである。

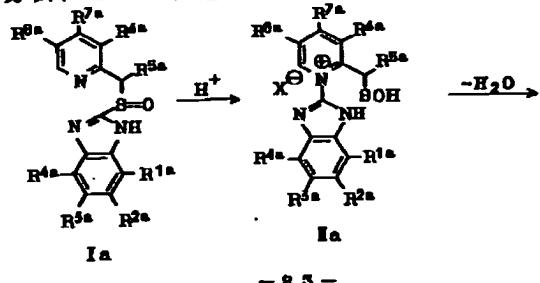
本発明による特に好ましい化合物は、2,4-  
 ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-ピリド[1',2':  
 4,5][1,2,4]チアジアジノ[2,3-エ]ベンズイミダゾール-1-3-イクムテトラフルオ  
 ロボレートおよび 2,4-ジメチル-3,10-ジメ  
 トキシ-5H-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]  
 チアジアジノ[2,3-エ]ベンズイミダゾール  
 -1-3-イクムテトラフルオロボレートの異性  
 体混合物である。

本発明による一般式 II-a を有する新規な化合

- 21 -

物は強力を酵素抑制物質であり、主として $H^+$ 、 $K^+$ -ATPアーゼ酵素を抑制する物質である。更に、本発明の新規な化合物は、胃腸の細胞保護作用を有する。本発明の新規化合物は、適当な医薬品組成物の形態として治療に使用することができ、主として、胃障害、例えば、胃炎、胃および十二指腸潰瘍等を含む胃腸の炎症性疾患などの治療に用いることができる。これら化合物は、更に、胃腸の細胞保護剤として使用することもできる。

上記の一般式Ⅲaを有する化合物は、下記の方法によつて製造することができる。



一般式Ⅲaを有する化合物の製造に特に好ましい酸は、 $HPP_6$ 、 $HBF_4$ 、 $HAuCl_4$ および $HC\delta$ である。

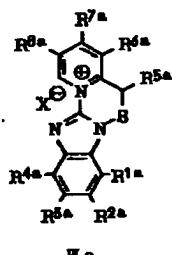
一般式Ⅲaを有し、式中 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ が共にアルケニレン鎖を形成している化合物は新規な化合物であり、本発明に含まれる。

一般式Ⅲaを有する化合物は新規な化合物であり、本発明に含まれる。

#### 方法 a)

一般式Ⅲaを有するスルホキシド0.005モルを37°Cにおいて $CH_3OH$ 中の0.2M $HC\delta$ 5.0mL(=  $HC\delta$  1mLおよび $CH_3OH$  4.9mL)に溶解せしめ、7分間攪拌する。 $HPP_6$ 、 $HBF_4$ または $HAuCl_4$ の酸1mLを加え、得られる溶液を10°Cに冷却する。一般式Ⅲaを有するスルフェンアミドの結晶が沈殿し、それをろ別し乾燥する。

#### 方法 b)



一般式Ⅲaを有するスルホキシドを投与した場合、それ自体も生体内抑制物質であるスルフェン酸Ⅲaを経て変換反応が進行するものと思われる。しかしながら、このスルフェン酸は単離することができない化合物であると思われる。スルホキシドからスルフェンアミドへの変換は、2つの異なる経路、即ち、

- a) 酸触媒下経路 および
- b) 非-酸触媒下経路

を経て進行する。しかし、どちらの経路を経ても、同一のスルフェンアミドⅢaが得られる。

- 24 -

一般式Ⅲaを有するスルホキシド0.005モルを $CH_3OH$ 中の0.2M $HC\delta$ 5.0mL(=  $HC\delta$  1mLおよび $CH_3OH$  4.9mL)に37°Cにおいて溶解せしめ、7分間攪拌する。得られる溶液を冷却することにより、一般式Ⅲaを有するスルフェンアミドが $C\delta^-$ 塩として沈殿する。この沈殿物をろ別し乾燥する。

#### 方法 b)

一般式Ⅲaを有するスルホキシド0.01モルを0.2Mのメタノール性 $HBF_4$ 10.0mL(= 50% $HBF_4$  2.5mLおよび $CH_3OH$  9.75mL)中に37°Cにおいて溶解せしめ、2分間攪拌する。 $MeOH$  50mLを加え、次いでその混合物を37°Cにおいて更に3分間攪拌する。その混合物を5°Cに冷却する。一般式Ⅲaを有するスルフェンアミドの結晶が沈殿し、それをろ別し乾燥する。

更に、本発明は、本発明の新規なスルフェン

- 25 -

アミドを活性成分として含有する医薬品組成物；本発明の新規なスルフェンアミドの療法における使用、特に哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞の保護作用をもたらすための使用；本発明の新規なスルフェンアミドの哺乳動物およびヒトにおける胃腸の炎症性疾患の予防および治療における使用；式Ⅲaの化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおける胃酸分泌を抑制するための方法；式Ⅲaの化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおける胃腸の炎症性疾患を治療するための方法；および式Ⅲaの化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞の保護作用をもたらすための方法にも関するものである。

臨床用には、本発明の化合物を経口、直腸、非経口またはその他の形式の投与のための医薬品製剤に調製して用いる。該医薬品製剤は、本

-27-

剤は適当な被膜形成物質で被膜することができる。

一種または一種以上の本発明の活性化合物と適当なソフトゼラチンカプセル用賦形剤との混合物を含有するカプセルを用い、ソフトゼラチンカプセルを製造することができる。また、活性化合物を固形粉状担体、例えばラクトース、サツカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモ澱粉、コーンスター、アミロベクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと組み合わせて含有するハードゼラチンカプセルとするともできる。

経口投与形態とする場合、腸溶被覆剤の形 (enteric coated) とすることができる。この腸溶被覆剤は、製薬的に許容しうる腸溶被覆物質例えばミクロク、セラツクまたはアニオンフィルム形成ポリマー、例えばフタル酸酢酸セル

発明の化合物を製薬的に許容しうる担体と組み合わせて含有する。担体は固体、半固体もしくは液体希釈剤、またはカプセルの形態であることができる。これらの医薬品製剤もまた本発明の対象である。通常、活性化合物の量は製剤の0.1~9.5重量%である。

本発明の化合物を含有する医薬品製剤を経口投与用の投与単位の形態に調製する場合、各化合物を固体、粉状担体、例えばリン酸カルシウム、ラクトース、サツカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロベクチン、セルロース誘導体またはゼラチン、ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフルマル酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスなどと混和することができる。次いでこの混合物を処理して顆粒とし、または圧縮して錠剤とする。錠

-28-

ロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分的にメチルエステル化されたメタクリル酸ポリマー等から選ばれたものであり、好ましくは適当な可塑剤と組み合わせて用いる。活性化合物を含有する錠剤または顆粒を、含有する化合物の種類別に、または活性化合物の含有量別に区別するため、上記の被膜に種々の色素を加えることができる。

活性物質の典型的な投与量は、種々の要因、例えば各患者毎の必要量、投与の方法および疾患の度合いに応じ、広範囲に変化する。通常、経口および非経口投与量は活性物質1~400mg/日の範囲で変化する。

実施例 1A + 1B

2.4-ジメチル-3.9-ジメトキシ-5E-ピリド [1',2':4,5] [1,2,4] チアジアゾノ[2,3-エ]ベンズイミダゾール-1,3-イクムテト

-30-

ラフルオロボレート (1A) および 2,4-ジメチル-3,10-ジメトキシ-5H-ピリド [1',2':4,5] [1,2,4] チアジアジノ [2,3-u] ベンズイミダゾール-13-イクムテトラフルオロボレート (1B) (異性体混合物)

## 方法 a

5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (172g, 0.005モル) を0.2Mメタノール性HCl (50mL) (濃HCl 1mL およびCH<sub>3</sub>OH 49mL) 中に溶解し、37°Cで7分間攪拌した。濃HBF<sub>4</sub> (1mL) を添加し、得られた溶液を10°Cに冷却した。目的とする異性体スルファンアミド生成物の混合物を結晶性物質としてろ別し、乾燥した。収量：125g (60%)、NMRによる分析の結果を表2に表わす。

-31-

## - a ] ベンズイミダゾール-13-イクムクロライド (11)

## (方法 b)

5,6-ジメチル-2-[[(4-メトキシ-3-メチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (160g, 0.005モル) を0.2Mメタノール性HCl (50mL) (濃HCl 1mL およびCH<sub>3</sub>OH 49mL) 中に溶解し、37°Cで7分間攪拌した。得られた溶液を冷却し、目的のスルファンアミド塩を沈殿させた。生成物をろ別し乾燥した。収量は0.3g (17%) であつた。NMRによる分析結果を表2に表わした。

## 実施例 12

ベンズイミダゾ [1,2-u] ピリド [1,2,3-de] [1,2,4] ベンゾチアジアジン-14-イクム, ヘキサフルオロホスフエート (12)

-33-

## 方法 b

5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (345g, 0.01モル) を0.2Mメタノール性HBF<sub>4</sub> (100mL) (50mL HBF<sub>4</sub> 2.5mL およびCH<sub>3</sub>OH 97.5mL) 中に溶解し、37°Cで2分間攪拌した。更にメタノール (50mL) を添加し、得られた混合物を37°Cで更に3分間攪拌した。得られた混合物を5°Cで冷却したところ、目的とする異性体スルファンアミド生成物の混合物 (1A + 1B) が沈殿した。異性体混合物の形態の生成物をろ別し、乾燥した。収量は3.3g (79%) であつた。NMRによる分析の結果を表2に表わす。

## 実施例 11

3-メトキシ-4,9,10-トリメチル-5H-ピリド [1',2':4,5] [1,2,4] チアジアジノ [2,3-

-32-

## (方法 a)

2-[8-キノリニル]-スルフィニル-1H-ベンズイミダゾール (150g, 0.005モル) を0.2Mメタノール性HCl (50mL) (濃HCl 1mL およびCH<sub>3</sub>OH 49mL) 中に溶解し、得られた溶液を37°Cで7分間攪拌した。濃HBF<sub>4</sub> (1mL) を添加し、得られた溶液を10°Cに冷却した。目的とするスルファンアミド塩を結晶性物質としてろ別し、乾燥した。融点199°C。

出発化合物は下記の方法に従つて製造した。

2-[8-キノリニル]-チオ-1H-ベンズイミダゾールの製造

エタノール (250mL) 中の塩酸8-メルカブトキノリン (5.00g, 0.025モル) 濃HCl (225mL) および2-クロロベンズイミダゾール (386g, 0.025モル) を添加した。この混合物を一晩還流した。2M NaOHを添加してpHを13.0に

-34-

調整した。溶媒成分を蒸発させて除去した。得られた混合物を冰水上に注いだ。ろ過および  $\text{CH}_3\text{CN}$  からの再結晶により、目的とする生成物 (4.50g、6.5%)を得た。融点 215°C。

2-[8-キノリニル]-スルフィニル-1H-ベンズイミダゾールの製造

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 中に溶解し、-10°C に冷却した 8.2% クロロ過安息香酸 (3.42g、0.016モル) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150mL) 中に溶解した 2-[8-キノリニル]-チオ-1H-ベンズイミダゾール (4.50g、0.016モル) に、恒度を -5°C に維持しながら、攪拌下で添加した。-5°C で 10 分間攪拌を続けた。この  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -溶液を、水 (100mL) に溶解した  $\text{NaHCO}_3$  (2.69g、0.032モル) で洗浄した。有機層を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、次いで溶媒を蒸発させて除去した。 $\text{CH}_3\text{CN}$  を残留物に添加し、得られた混合物を攪拌下で熱した。沈殿をろ別し、熱した  $\text{CH}_3\text{CN}$  で洗浄し、目的とする生成物 (2.40g、5.1%) (融点、205°C)を得た。

-35-

表 1  
本発明の範囲に含まれる化合物の表

R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>		R <sup>5a</sup>		R <sup>6a</sup>		R <sup>7a</sup>		$\chi^2$ 固定方法 (NMR)	$\chi^3$ 固定方法 (NMR)
			H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>		
1A	H	-OCH <sub>3</sub>	H		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	BF4	NMR
1B	H	H	-OCH <sub>3</sub>		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	BF4	NMR
2A	H	-OCH <sub>3</sub>	H		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	PF6	NMR
2B	H	H	-OCH <sub>3</sub>		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	PF6	NMR
3A	H	-OCH <sub>3</sub>	H		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	AgCl4	NMR
3B	H	H	-OCH <sub>3</sub>		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	AgCl4	NMR
4	H	H	H		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	PF6	NMR
5	H	H	H		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	AgCl4	NMR
6	H	H	H		H	H	H	H	H	H	BF4	225
7A	H	-OCH <sub>3</sub>	H		H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	BF4	NMR

號	R <sub>14</sub>		R <sub>24</sub>		R <sub>34</sub>		R <sub>44</sub>		R <sub>74</sub>		R <sub>84</sub>		$\chi^2$		固 定 方 法 (總數, C <sub>11</sub> 之次數)	
	R <sub>14</sub>	R <sub>24</sub>	R <sub>34</sub>	R <sub>44</sub>	R <sub>14</sub>	R <sub>24</sub>	R <sub>34</sub>	R <sub>44</sub>	R <sub>14</sub>	R <sub>24</sub>	R <sub>34</sub>	R <sub>44</sub>	R <sub>14</sub>	R <sub>24</sub>	R <sub>34</sub>	R <sub>44</sub>
73	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	B	B <sup>2</sup>	NMR
8.	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	B	B <sup>2</sup>	NMR
9	H	-OH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	B	B <sup>2</sup>	167
10	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	B	B <sup>2</sup>	NMR
11	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub>	NMR	
12	H	H	H	H	H	H	H	=OH-OH-OH-	H	H	H	H	H	B	B <sup>2</sup>	199
13	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	B	B <sup>2</sup>	NMR
14	H	H	H	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	B	B <sup>2</sup>	215
15	H	H	H	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub>	NMR	
16	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	170
17	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
18	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	Au044
19	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
20	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	Au044
21	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
22	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	Au044
23	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
24	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	Au044
25	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
26	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	Au044
27	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
28	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	Au044
29	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
30	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
31	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4
32	H	H	H	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub> OHOH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	B	B <sup>2</sup>	PW4

実験番号	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>1c</sup>	R <sup>1d</sup>		R <sup>4a</sup>		R <sup>5a</sup>		R <sup>6a</sup>		R <sup>7a</sup>		R <sup>8a</sup>		R <sup>9</sup> ( <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR)			
				-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	
33	H	H		-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	
34	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H
35	H	-OH <sub>3</sub>		H		-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
36	H	H		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
37	H	H		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
38	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
39	H	H		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
40	H	H		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
41	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
42	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
43	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
44	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
45	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
46	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
47	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
48	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
49	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	
50	H	-OH <sub>3</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	-OH <sub>3</sub>	H	H	

実験番号	R <sub>18</sub>	R <sub>28</sub>	R <sub>38</sub>			R <sub>48</sub>			R <sub>58</sub>			R <sub>68</sub>			R <sub>78</sub>			R <sub>88</sub>			R <sub>98</sub>					
			R <sub>48</sub>	R <sub>58</sub>	R <sub>68</sub>	R <sub>48</sub>	R <sub>58</sub>	R <sub>68</sub>	R <sub>48</sub>	R <sub>58</sub>	R <sub>68</sub>	R <sub>48</sub>	R <sub>58</sub>	R <sub>68</sub>	R <sub>48</sub>	R <sub>58</sub>	R <sub>68</sub>	R <sub>48</sub>	R <sub>58</sub>	R <sub>68</sub>	R <sub>48</sub>	R <sub>58</sub>	R <sub>68</sub>			
51	H	-CH <sub>3</sub>	-OH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	AuD <sub>4</sub>				
52	H	-OCH <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	Pf <sub>4</sub>																
53	H	-OCH <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	Bf <sub>4</sub>																
54	H	-CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	AuD <sub>4</sub>																
55	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>																
56	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>																
57	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	Bf <sub>4</sub>																
58	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	AuD <sub>4</sub>																
59	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	Pf <sub>4</sub>																
60	H	-O <sub>2</sub>	-O <sub>2</sub>	-O <sub>2</sub>	H	-O <sub>2</sub>	H	H	-O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>																
61	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	AuD <sub>4</sub>																
62	H	-OCH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>																
63	H	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	Pf <sub>4</sub>																
64	H	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	Bf <sub>4</sub>																
65	H	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>				
66	H	H																					-OCH <sub>3</sub>	Pf <sub>4</sub>		
67	H	H	-SO <sub>2</sub>	-SO <sub>2</sub>	H	-SO <sub>2</sub>	H	H	-SO <sub>2</sub>	Bf <sub>4</sub>																
68	H	H	-Br	-Br	H	-Br	H	H	-Br	AuD <sub>4</sub>																



実験番号	R <sub>1a</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4a</sub>		R <sub>5a</sub>		R <sub>6a</sub>		R <sub>7a</sub>		R <sub>8a</sub>		R <sub>9a</sub>		R <sub>10a</sub>		(測定、計算値)		
				H	-OOP <sub>1</sub> OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
87	H	-OOP <sub>1</sub> OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
88	H	-OOP <sub>1</sub> O-		H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
89	H	-OOP <sub>1</sub> O-		H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
90	H	-OOP <sub>1</sub> O-		H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
91	H	-OOP <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
92	H	-O-	△	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
93	H	-O-	△	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	I	H	I	H	I
94	H	-O-	○	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
95	H	OOP <sub>1</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
96	H	OOP <sub>1</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
97	H	OOP <sub>1</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
98	H	OOP <sub>1</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
99	H	OOP <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
100	H	OOP <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
101	H	OOP <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
102	H	OOP <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
103	H	OOP <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
104	H	OOP <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br
105	H	OOP <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	Br	H	Br

実施例 1～5, 7, 8, 10, 11 および 13 による化合物の同定データを、下記の表 2 に示す。

表 2

<sup>13</sup>C NMR データ (90 MHz)  
δ ppm (CD<sub>3</sub>OD)

実施例による化合物	
1A	異性体混合物
1B	253(s, 3H), 263(s, 3H), 397(s, 3H), 437(s, 3H), 490(s, 2H), 697~783(m, 3H), 930(s, 1H)
2A	異性体混合物
2B	253(s, 3H), 263(s, 3H), 393(s, 3H), 437(s, 3H), 490(s, 2H), 7.0~7.83(m, 3H), 930(s, 1H)
3A	異性体混合物
3B	250(s, 3H), 260(s, 3H), 390(s, 3H), 430(s, 3H), 483(s, 2H), 7.0~7.80(m, 3H), 930(s, 1H)
4	250(s, 3H), 263(s, 3H), 437(s, 3H), 487(s, 2H), 7.30~7.60(m, 3H), 7.6~8.0 (m, 1H), 937(s, 1H)
5	247(s, 3H), 260(s, 3H), 433(s, 3H), 270(s, 1H), 860(s, 1H), 947(s, 1H)

- 4 2 -

7A	異性体混合物	157(d, 3H), 250(s) & 253(2s, totally 3H), 520(q, 1H), 7.27~7.50(m, 2H), 7.60~7.83(m, 1H), 8.13~8.53(m, 2H), 8.70~8.97(m, 1H), 9.67(d, 1H)
8		160(a, 3H), 247(s, 3H), 250(s, 3H), 523(q, 1H), 7.50(s, 1H), 7.77(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.90(d, 1H), 9.80(d, 1H)
10		246(s, 9H), 430(s, 3H), 483(s, 2H), 7.40~7.80(m, 3H), 9.50(d, 1H)
11		243(s, 6H), 247(s, 3H), 430(s, 3H), 497(s, 2H), 7.20(s, 2H), 7.40(d, 1H), 9.50(d, 1H)
13		243(s, 3H), 250(s, 5H), 263(s, 3H), 270(s, 3H), 490(s, 2H), 7.50(s, 1H), 9.50(d, 1H)

- 4 3 -

270(s, 1H), 860(s, 1H), 947(s, 1H)。

本発明の新規なスルファンアミドを医薬品製剤中にとりこむ場合の具体例を、下記の実施例によつて示す。

## 実施例 8 0 錠剤

3-メトキシ-4,9,10-トリメチル-5-旦  
-ピリド [1',2':4,5] [1,2,4] テアジアジノ-  
(2,3-s) -ベンズイミダゾール-13-イウム  
クロライド (250mg) を、ミキサー中で、

無水ラクトース 500g

微結晶セルロース 500g

架橋したポリビニルピロリドン 100g

と混合した。ステアリン酸マグネシウム 5g を  
添加し、得られた混合物を圧縮し、各重量が  
275mg の錠剤とした。

## 生物学的試験

1. 生体内における胃の H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP アーゼの抑制

豚の胃の H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP アーゼを、Biochim. Biophys.  
第 4 6 5 卷、311~330頁、1977 年に記載さ  
れたサツコマニ等による方法に従い、精製した。  
膜蛋白 10 μg (上記の引例に記載されている胃  
膜の断片) を、2 mmol/L のビペラジン-H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>  
-ビス-(2-エタンスルホン酸) 濃衝液 (pH  
7.4) および最終容量 1 ml 中の濃度 10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup>  
M の試験化合物と共に培養した。(試験化合物  
はメタノール中に溶解した。これらのストック  
溶液の一定部分を 1 倍未満の最終メタノール濃  
度に希釈した。この溶液自体は酵素活性に影響  
をおよぼさない) 30 分間培養した後、Biochim.  
Biophys. 第 7 2 8 卷、31~38頁、1983 年に記  
載されたウォールマーク等による方法に従い、  
残存する H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP アーゼ活性を測定した。  
投与量 - 感応曲線を作成することにより、半-  
最大値抑制 (ID<sub>50</sub>) における濃度を測定するこ

- 4 4 -

とができた。実施例 1 A および 1 B による異性体混合物を試験した結果、 $IC_{50} = 4.10^{-7}$  M が得られた。

#### I. 生理のある犬の胃酸分泌に対する生体内抑制作用試験方法

慢性胃フイステルの疾患を有する犬を用いた。それらの大に外科手術を施し、胃に胃カニューレを挿入し、試験化合物を十二指腸へ直接投与するための十二指腸フイステルをつくつた。手術後 4 週間の回復期を経た後、一週間に一度、各犬に試験を行つた。各試験の前 18 時間は、食物および水を与えたなかった。

試験化合物を 0.5 ダメトセル<sup>®</sup> (90 mg, 15,000, ダウ・ケミカル社製) 中に懸濁させ、直ちに塩酸を加えて pH を約 4 に調整し、胃チューブを用いてこの懸濁液を経口投与した。1 時間後、ヒスタミンを 1 時間に 400~600 nmol

- 48 -

ト (190~220 mg) を用い、一方には試験化合物による試験を、他方には対照試験を行つた。試験前 24 時間は水のみを与え、食物は与えなかつた。試験グループの動物には、試験の直前に 0.01M HCl 中に溶解した試験化合物を経口的に投与し、対照グループの動物には、錠剤 (0.01 M HCl) を 1 mg / 口の投与量で与えた。5 または 30 分後、ラットに純粋エタノール (胃粘膜の損傷を誘発するための標準試薬) 1 ml を経口的に与えた。

30 分後、ラットを二酸化炭素で窒息死させ、それらの胃を解剖により摘出し、胃粘膜における死損傷の存在を観察した。胃の損傷の長さの合計を試験グループおよび対照グループについて測定したが、それに先立ち、いずれのグループも 5 および 30 分前にエタノールで処置した。

- 48 -

/ 口の投与量で連続的に注入することにより胃酸分泌を誘発し、胃酸分泌を最大値の約 90 % とした。胃液を、胃カニューレからの自由流出により、2 時間、連続 30 分間試料に収集した。酸量計自動滴定機を用い、これらの試料を 0.1N NaOH で pH 7.0 に滴定し、液の産出量を算出した。それぞれの大において、試験中の液の産出量と、錠剤のみを与えた場合の対照試験における液の産出量とを比較することにより、液分泌の抑制割合を算出した。各化合物について、最大抑制作用を測定した。実施例 1 A + 1 B による異性体混合物を 4 nmol / 口の濃度で用いた試験の結果、40 % の抑制が得られた。

#### II. 生体内細胞保護作用：ラットにおけるエタノールによつて誘発された胃の損傷に対する作用

##### 2 グループのメスのスプラタードーレイラブ

- 47 -

実施例 1 A および 1 B による異性体混合物を 20 nmol / 口で試験した場合、損傷の全長は対照試験における全長が 11.4 cm (5 分) および 10.4 cm (30 分) であったのに比較して、5.3 cm (5 分) および 4.4 cm (30 分) に減少した。このことは  $ED_{50}$  値が 20 nmol / 口であることを示す。

上記の生物学的試験により、一般式 I-1 を有する化合物は、胃酸分泌を抑制し、また胃粘膜の保護作用をも有することがわかる。

特許出願人 アクチエボラゲント・ヘフスレ

代理人弁理士 高木千嘉

外 2 名



## 第1頁の続き

④Int.Cl.	識別記号	序内整理番号
C 07 D 401/12		7431-4C
513/16		8214-4C
513/22		8214-4C
//C 07 D 513/14		8214-4C
221:00		8413-4C
285:00		7330-4C
235:00)		8413-4C
(C 07 D 401/12		7431-4C
213:00		7138-4C
235:00)		8413-4C
(C 07 D 401/12		7431-4C
215:00		8413-4C
235:00)		8413-4C
(C 07 D 513/16		8214-4C
221:16		8413-4C
285:00		7330-4C
235:00)		8413-4C